

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-217912

(43)Date of publication of application : 07.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/08
A61K 9/18
A61K 31/05
A61K 31/085
A61K 31/10
A61K 31/12
A61K 31/165
A61K 31/195
A61K 31/215
A61K 31/22
A61K 31/23
A61K 31/455
A61K 47/02
A61K 47/14
A61K 47/34

(21)Application number : 03-083315

(71)Applicant : GREEN CROSS CORP:THE

(22)Date of filing : 22.03.1991

(72)Inventor : IWAO TORU

HIRAI KENICHI

KONDO NOBUO

YAMAUCHI KOICHI

YOKOYAMA KAZUMASA

(30)Priority

Priority number : 402 7369 Priority date : 23.03.1990 Priority country : JP

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF SPARINGLY WATER-SOLUBLE MEDICINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical composition for oral administration capable of reducing the dose of a dihydropyridine derivative, relieving pains of patients in administration and reducing side effects.

CONSTITUTION: A nonmicellar type pharmaceutical composition for oral administration is obtained by dissolving a dihydropyridine derivative in an unsaturated fatty acid monoglyceride and/or polyoxyethylene sorbitan ester of a fatty acid.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-217912

(43) 公開日 平成4年(1992) 8月7日

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 9/08 | W | 7329-4C | | |
| 9/18 | | 7329-4C | | |
| 31/05 | | 8413-4C | | |
| 31/085 | A E D | 8413-4C | | |
| 31/10 | | 8413-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数2(全11頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平3-83315 | (71) 出願人 | 000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号 |
| (22) 出願日 | 平成3年(1991) 3月22日 | (72) 発明者 | 巖 徹 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平2-73695 | (72) 発明者 | 平井 賢一 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内 |
| (32) 優先日 | 平2(1990) 3月23日 | (72) 発明者 | 近藤 伸夫 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内 |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | (74) 代理人 | 介理士 高島 一 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 水難溶性薬物の医薬組成物

(57) 【要約】

【構成】 ジヒドロピリジン誘導体を不飽和脂肪酸モノグリセリド及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに溶解させてなる非ミセル型経口投与用医薬組成物。

【効果】 本発明の経口投与用医薬組成物を用いることにより、ジヒドロピリジン誘導体の投与量の軽減が可能となり、服用時の患者の苦痛の軽減、副作用の軽減を図ることができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水難溶性薬物を不飽和脂肪酸モノグリセリド及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに溶解させてなる非ミセル型経口投与用医薬組成物。

【請求項2】 請求項1記載の組成物を医薬上許容される多孔性無機物質に吸着させてなる経口投与用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

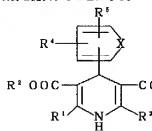
【産業上の利用分野】 本発明は、水難溶性薬物の経口投与用医薬組成物に関する。本発明によって提供される経口投与用医薬組成物は、水難溶性薬物の吸収性及び安定性を高める点に特徴を有する。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】 水難溶性薬物、特にジヒドロビリジジン誘導体、リポキシゲナーゼ阻害剤は吸収性に乏しいため、臨床用製剤設計として吸収性の良好な製剤の処方の開発が望まれている。従って、吸収を高める方法として吸収促進剤等の添加や剤型自体の工夫等が必要であり、一般的に結晶の微粉化、非晶化、界面活性剤の添加、シクロデキストリン包接化、乳剤化、ポリエチレングリコール及び植物油への溶解等の手段を施して製剤化している。しかしながら、いずれも吸収が充分ではない。

【0003】 また、ジヒドロビリジジン誘導体等は、特に光に対して不安定であり、遮光性製剤、着色製剤とした上で、さらに遮光性容器に保存している。

【0004】 上記問題を解決すべく、本発明の目的は、水難溶性薬物の経口投与による吸収性が改善された組成物を提供すること、またもう一つの目的としては、ジヒドロビリジジン誘導体のように不安定な薬物に対しても、当該薬物が安定化された組成物を提供することにある。 *



【式中、R¹、R²及びR³は同一または異なってアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシアルキルを、R⁴及びR⁵は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホニル、ハロゲン化アルコキシ、アルキルスルフィニル、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノ、アルコキシカルボニルまたはアルキルチオを（ただし、R⁴及びR⁵は同時に水素原子ではない）、Xはビニレンまたはアゾメチンで表される基を、Aはアルキレンを、Bは-N

* 【0005】

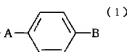
【課題を解決するための手段】 本発明者等は、水難溶性薬物を効果的に吸収する経口投与用医薬組成物について鋭意研究を重ねた結果、水難溶性薬物に不飽和脂肪酸モノグリセリド及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを配合して得られる非ミセル型組成物、及びこれらを多孔性無機物質に吸着させてなる組成物とした場合、経口投与時に優れた生物学的利用率（BA=Bioavailability）及び安定性が得られ、経口投与用医薬組成物として好適であることを見出した。

【0006】 本発明は上記の如き知見にもとづいて完成されたものであり、不飽和脂肪酸モノグリセリド及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに水難溶性薬物を溶解して得られる非ミセル型経口投与用医薬組成物ならびに該組成物を医薬上許容される多孔性無機物質に吸着させてなる経口投与用医薬組成物に関する。

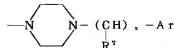
【0007】 本発明に関して、水難溶性薬物は、水に対する溶解度が0.1mg/ml以下で、薬理学的に活性を有するものである。好適には、経口投与によって吸収されにくい、具体的には薬物を乳鉢で200メッシュ（75μm）以下に粉砕後、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩水溶液に懸濁したものを投与した場合、BA（%）が10以下、好ましくは5以下、より好ましくは3以下のものであり、不飽和脂肪酸モノグリセリド及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに対し溶解度の高い薬物、例えばジヒドロビリジジン誘導体、カフェー酸誘導体、芳香族不飽和ケトン化合物及び置換スチレン誘導体等のリポキシゲナーゼ阻害剤などである。

【0008】 ジヒドロビリジジン誘導体としては、好ましくは下記一般式（1）で表わされる化合物が例示される。一般式（1）

【化1】

(R⁶)：または一般式

【化2】



（上記式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、アルキル、シクロアルキル、アルキル、アリールまたはピリジルを、Aはアリールまたはピリジルを、nは0～

3

2の整数をそれぞれ示す)で表わされる基を示す。)で表わされるジヒドロピリジン誘導体またはその酸付加塩(特開昭63-225356号公報)。

【0009】R¹、R²およびR³で示されるアルキルは炭素数1~6の低級アルキルが好ましく、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。これらアルキルの末端に更に炭素数3~6の低級シクロアルキルを有してもよい。シクロアルキルとしては炭素数3~6の低級シクロアルキルが好ましい。アルコキシアルキルとしては炭素数の合計が3~7のものが好ましい。

【0010】R⁴およびR⁵で示される置換基は、ジヒドロピリジン環との結合位置に対して2位又は/及び3位であるものが好ましい。R⁴およびR⁵におけるハロゲンとしては、とりわけフッ素原子または塩素原子が好ましい。アルキルおよびシクロアルキルとしては前記R¹~R³として例示したものが好ましい。アルコキシ及びアルキルチオとしては、それぞれ炭素数1~3の低級アルキルを有するものが好ましい。アルコキシカルボニルとしては炭素数2~4のものが挙げられる。ハロゲン化合物のハロゲンも上記と同様である。ハロゲン化アルキルおよびハロゲン化アルコキシは、その一部の酸素原子がハロゲン化されたものであっても、全部の酸素原子がハロゲン化されたものであってもよい。アルキルスルホニルおよびアルキルスルフィニルにおけるアルキルとしては、前記R¹~R³で例示したものが挙げられる。R⁶およびR⁷としてはシアノ、ハロゲン化アルキル(特に、トリフルオロメチル)が好ましい。

【0011】R⁸およびR⁹で示されるアルキル、シクロアルキルとしては、前記R¹~R³で例示したものが挙げられる。アラルキルとしてはフェニルC₁₋₆アルキルが挙げられ、アリールとしてはフェニルおよびナフチルが挙げられ、これらの芳香環は任意の位置に同一または異なる置換基を有してもよい。これら芳香環上の置換基の例としては、例えば前記R⁴およびR⁵として例示したものが挙げられる。ピリジルとしては2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが挙げられ、これらは前記R⁴およびR⁵として例示した置換基を有してもよい。

【0012】Aで示されるアルキレンとしては、炭素数2~4の直鎖または分岐状のいずれでもよい。

【0013】Arで示されるアリールおよびピリジルとしては、前記R⁶およびR⁷で例示したものが挙げられ、同様の置換基を有してもよい。

【0014】ジヒドロピリジンの4位置換基である

【化3】



で表わされる環としては、Xがビニレン(—CH=CH—

4

—)である場合はベンゼン環を示し、アゾメチン(—C(H)=N—)の時はピリジン環をそれぞれ意味し、これらはその任意の位置でジヒドロピリジンの4位と結合していてもよい。置換基R⁴、R⁵はジヒドロピリジンの4位に結合する炭素原子に対して好ましくはオルト位又は/及びメタ位で置換している。

【0015】かかる化合物としては、次の如きものが例示される。2-(p-ジメチルアミノフェニル)エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

【0016】2-(p-ジメチルアミノフェニル)エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

【0017】2-(p-ジベンジルアミノフェニル)エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

【0018】2-(p-ジベンジルアミノフェニル)エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

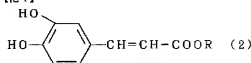
【0019】2-[p-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)フェニル]エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(4-シアノ-2-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

【0020】2-[p-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)フェニル]エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1フマル酸塩

【0021】2-[p-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)フェニル]エチルメチル 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートおよびその1塩酸塩

【0022】リボキシゲナーゼ阻害剤としては次の①~②の化合物が例示される。① 一般式(2)

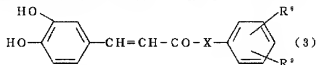
【化4】



(式中、Rはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3~10のアルキルを示す)で表されるカフエーラ誘導体(特開昭60-248645号公報)。

【0023】置換基としてのハロゲン原子としては塩素原子が特に好ましい。ハロゲンで置換されたアルキルとしては例えば、次のものが例示される。

5
 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{CHCl}_2$ 、
 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 、
 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Cl})_3$ 、
 【0024】かかる化合物としては、次の如きものが例*



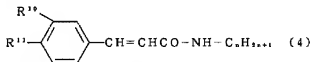
〔式中、 R^* 及び R^0 は水素原子、炭素数1~4のアルコキシ基又は水酸基を、Xは式
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 または、
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=1\sim4$) で示される基を表す。〕で表されるカフェー酸誘導体 (特開昭60-248641号公報)。

*示される。

カフェー酸プロピルエステル
 カフェー酸ブチルエステル
 カフェー酸ペンチルエステル
 【0025】㉔ 一般式 (3)
 【化5】

※【0026】 R^* および R^0 が水酸基である場合は、その置換位置はm位とp位であることが好ましい。

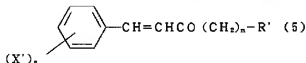
【0027】かかる化合物としては、次の如きものが例示される。
 カフェー酸-3, 4-ジヒドロシナミルエステル
 カフェー酸ベンジルアミド
 【0028】㉕ 一般式 (4)
 【化6】



〔式中、 R^{1*} および R^{11} はそれぞれ水酸基または炭素数1~4のアルコキシ基を示し、nは6~14の整数を示す〕で表されるカフェー酸誘導体 (特開昭61-10543号公報)。

【0029】かかる化合物としては、次の如きものが例示される。

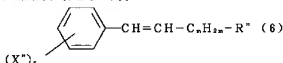
★カフェー酸ヘキシルアミド
 カフェー酸オクチルアミド
 カフェー酸デシルアミド
 3, 4-ジメトキシキヒヒ酸オクチルアミド
 【0030】㉖ 一般式 (5)
 【化7】



〔式中、 R' は水酸基、水素原子または低級アルコキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは塩素原子) で置換されていてもよいフェニルを、mは0~7の整数を、ただし、 R' が水素原子の場合は、mは1~7 (好ましくは3~7) の整数を、nは2または3を、 X' は互いに隣り合う水酸基または低級アルコキシ基を示す。〕で表される芳香族不飽和ケトン化合物 (特開昭61-12642号公報)。

【0031】mは R' が置換されていてもよいフェニルである場合には0~3の整数であることが好ましい。

【0032】かかる化合物としては、次の如きものが例



示される。

1- (3', 4'-ジヒドロキシフェニル) -3-オキソ-1-オクテン
 1, 5-ビス (3', 4'-ジヒドロキシフェニル) -3-オキソ-1-ペンテン
 1- (3', 4'-ビステトラヒドロピロニロキシフェニル) -6- (3'', 4''-ジメトキシフェニル) -3-オキソ-1-ヘキセン
 【0033】㉗ 一般式 (6)
 【化8】

7

【式中、R¹¹ は水素原子または一般式
【化9】

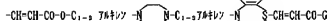


【式中、R¹¹ 及び R¹² はそれぞれ水素原子、水酸基、炭
素数 1~4 の低級アルコキシ基またはハロゲン原子（好
ましくは塩素原子）を示す。）で示される基を、m は
R¹¹ が水素原子の場合は 1~8（好ましくは 3~7）の
整数を、R¹² が一般式

【化10】



【式中、R¹² 及び R¹³ はそれぞれ水素原子、水酸基、低
級アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。）で示さ
れる基の場合は 0~5（好ましくは 1~3）の整数を示
す。n は 2 または 3 を、X^{*} はそれぞれ互いに隣り合う
水酸基または炭素数 1~4 の低級アルコキシ基を示
す。）で表される置換スチレン誘導体（特開昭 61-4 *



-CH=CH-アルキル、-CH=CH-CO-アルキ
ル、水酸基またはアルコキシカルボニルで置換されても
よい炭素数 3 以上のアルキル基、カルボキシル基で置換
されていてもよいアルキルカルボニル基または -CO-
NH- を示し、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 及び R¹⁸ はそ
れぞれ水素原子、水酸基、単結合または二重結合よりな
る炭素数 3 以下の脂肪族炭化水素残基（但し、水酸基で
置換されていてもよい）、カルボキシルアルキル、または
低級アルコキシを示し、R¹⁹ と R²⁰ は結合してベンゼ
ン環 X と共にナフチル基を形成してもよい（但し、当該
ナフチル基は水酸基、及びアルコキシ基から選ばれた基
で置換されている）；上記における D はアルキル基、カル
ボキシル基またはアルコキシ基で置換されていてもよい
フェニル基、複素環-アルキル基、またはアラルキル
基（但し、アラルキル基のアルキレン部分は水酸基で置
換されている）を、E はアルキル基またはアルキルカル
ボニル基を、G は水酸基、カルボキシル基またはアミノ
基（但し、モノまたはジアルキル置換されていてもよい
）で置換されたアルキル基またはカルボキシル基で置
換されたフェニル基を、J はハロゲンで置換されていても
よい

* 4836 号公報）。

【0034】かかる化合物物としては、次の如きものが例
示される。

1- (3', 4' -ジヒドロキシフェニル) -1-ヘキ
セン

1- (3', 4' -ジヒドロキシフェニル) -1-ヘブ
テン

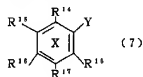
1- (3', 4' -ジヒドロキシフェニル) -1-オク
テン

1- (3', 4' -ジヒドロキシフェニル) -4-フェ
ニル-1-ブテン

1- (3', 4' -ジヒドロキシフェニル) -4-
(3'', 4'' -ジメトキシフェニル) -1-ブテン

【0035】⑥ 一般式 (7)

【化11】

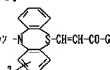


【式中、Y は -CH=CH-CO-NH-D、

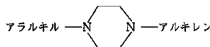
【化12】



【化13】



【化14】



またはカルボキシフェニルを、Z はハロゲン原子を示
す；但し Y が -CH=CH-CO-アルキルの場合は R¹⁴、
R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 及び R¹⁸ のいずれかはカルボキシ
アルキル基、単結合または二重結合よりなる炭素数 3 以
下の脂肪族炭化水素残基（水酸基を置換していてもよ
い）を示すか、または R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 及び R¹⁸
のいずれかの 2 個が水酸基であり、当該 2 個の水酸基は
互いに隣接していない；Y が -CH=CH-アルキル
の場合は R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 及び R¹⁸ のいずれかは水
酸基で置換されたアルキル基である）で表される芳香族
化合物またはその薬理学的に許容される塩（特開昭 63
-115834 号公報）。

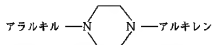
【0036】D で示される複素環-アルキルの複素環
は、ヘテロ原子として 1~2 個の空素、酸素または硫黄
原子を含み、5~6 員の単環の複素環が好ましい。複素
環はその環に置換基を有してもよく、かかる置換基とし
ては水酸基、オキソ、ハロゲン等が挙げられる。

9

【0037】Dで示されるアルキル基のアルキル部分は炭素数1～3のものが好ましく、そのアルキル部分には1個の水酸基がそのアリール基に結合する炭素原子に置換されているものが好ましい。

【0038】Jで示されるハロゲンで置換されていてもよい

【化15】



におけるアルキル基のアリール部分としてはフェニル、(水酸基、ハロゲン等で置換された)置換フェニル、アルキル部分としては炭素数1～3のものが好ましい。当該アルキル部分はフェニル基が置換されていてもよい。アルキレン部分としては、好ましくは2～3のものが例示される。

【0039】Yで示される —CH=CH— アルキルにおけるアルキル部分としては、好ましくは炭素数4～6のものが例示される。

【0040】Yで示される —CH=CH—CO— アルキルにおけるアルキル部分としては、好ましくは炭素数4～6のものが例示される。

【0041】Yで示される水酸基またはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル基におけるアルコキシカルボニル基としては、炭素数2～5のものが好ましく、また炭素数3以上のアルキル基としては、好ましくは炭素数3～8であり、水酸基の置換位置はX環に隣接する炭素原子であることが好ましく、またアルコキシカルボニルは炭素数3以上のアルキル基の末端炭素原子であることが好ましい。また当該炭素数3以上のアルキル基は直鎖状であることが望ましい。

【0042】Yで示されるカルボキシ基で置換されていてもよいアルキルカルボニル基について、アルキルカルボニル基におけるアルキル部分としては1～4のものが、特に直鎖状のものが好ましい。

【0043】 $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{18}$ で示される単結合または二重結合よりなる炭素数3以下の脂肪族炭化水素残基(但し、水酸基で置換されていてもよい)としては、アルキル基、アルケニル基、水酸基置換アルキル等が例示される。また $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{18}$ で示されるカルボキシアルキル基のアルキル部分は好ましくは炭素数3以下であり、カルボキシアルキル基としては例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピルが例示される。 $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{18}$ で示されるアルコキシ基としては、炭素数1～5のものが例示される。

【0044】 R^{15} と R^{18} は結合してベンゼン環と共にナフチル基を形成した場合には、置換するアルコキシ基は炭素数は好ましくは3以下である。当該ナフチル基における置換基はナフタレン骨格のいずれの位置に置換され

10

てもよいが、その2位又は/及び3位に置換されるものが好ましい。

【0045】かかる化合物としては、次の如きものが例示される。

カフェー酸p-n-ブチルアニリド

カフェー酸m-n-オクチルアニリド

カフェー酸3, 4-ジメトキシアニリド

カフェー酸2-(2-ビロジリ)エチルアミド

カフェー酸3-モルホリノプロピルアミド

10 カフェー酸3-(2-オキソ-3-ビロジリジニ)プロピルアミド

カフェー酸ノルエフェドリンアミド

【0046】3, 4-ジメトキシ桂皮酸ノルエフェドリンアミド

3, 4-ジメトキシ桂皮酸ペルフェナジンエステル

【0047】1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)オクタン-1-オール

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン-1-オール

20 1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)ブタン-1-オール

【0048】4-オクチルカテコール

4-ヘキシルカテコール

4-ブチルカテコール

【0049】1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オクテン

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-オクテン

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-ヘキシン

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-ブテン

30 1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-デシン-3-オン

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-8-ヒドロキシ-3-オキソ-1-オクテン

【0050】8-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-6-オキソ-7-オクテン酸

【0051】1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-8-ジメチルアミノ-1-オクテン-3-オン

40 1-(3, 4-ジヒドロキシ-2-プロピルフェニル)-3-オキソ-1-オクテン

1-[5-(2-プロペニル)-3, 4-ジヒドロキシフェニル]1-オクテン-3-オン

【0052】2, 3-ジメトキシナフタレン-7-カルボン酸 4-(α -(p-クロロフェニル)ベンジル)-1-ビバジニルエチルアミド

2, 3-ジヒドロキシナフタレン-7-カルボン酸 2-[4-(α -(p-クロロフェニル)ベンジル)ビバジニルエチルアミド

50 2, 3-ジヒドロキシナフタレン-7-カルボン酸 o

11

-カルボキシフェニルアミド

【0053】4-(2,3-ジヒドロキシナフタレン-7-イル)-4-オキシ酪酸

【0054】2,3-ジヒドロキシ-7-(1-オキシブチル)ナフタレン

2,3-ジヒドロキシ-7-ブチルナフタレン

【0055】4-(2,3-ジヒドロキシナフタレン-7-イル)-酪酸エチルエステル

【0056】1-(2-(2-カルボキシエチル)-3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-オキシ-1-オクテン

1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-1-オクテン-3-オン

【0057】3,4-ジヒドロキシ-2'-カルボキシカルコン

3,4-ジヒドロキシ-4'-カルボキシカルコン

【0058】1-(2-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-1-オクテン-3-オン

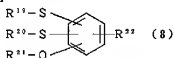
1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-オクテン-3-オン

1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-1-ヘキセン

【0059】N-(4'-ヒドロキシ-3'-ヒドロキシメチルシンナミル)アントラニル酸

【0060】⑤ 一般式(8)

【化16】



〔式中、 R^{1*} 、 R^{2*} はそれぞれ炭素数1~4のアルキルを、 R^{2*} は水素原子、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~5のアシル、アルコキシアルキル、アルキルカルバモイルまたはリン酸残基を、 R^{2*} は一般式

-C H₂ - R^{2*}

〔式中、 R^{2*} は水素原子または水酸基で置換されているもよい炭素数5~7のシクロアルキル、mは3~15の整数を示す〕で表される基、一般式

-C H₂ - R^{2*}

〔式中、 R^{2*} は水素原子、炭素数1~5のアシルまたは水酸基で置換されているもよい炭素数1~4のアルキル、nは3~15の整数を示す〕で表される置換基また

12

はベンズヒドリルビラジルアルキルを示す〕で表されるビス-S-アルキルベンゼン誘導体(特開平1-149764号公報)。

【0061】アルコキシは炭素数1~4のものであれば特に限定されない。アルコキシアルキルにおけるアルコキシ部分およびアルキル部分は各々炭素数1~4であり、当該基としては例えばメトキシメチル等が例示される。アルキルカルボモイルにおけるアルキル部分は炭素数1~4であり、当該基としては例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル等が例示される。

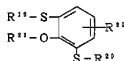
【0062】ベンズヒドリルビラジルアルキルにおけるアルキル部分は炭素数1~4であり、当該基としては例えば、ベンズヒドリルビラジルメチル等が例示される。

【0063】一般式(8)において、フェニル環上の各置換基の位置関係としては置換基 R^{1*} S基、 R^{2*} S基が相互にメタ位にあることが好ましい。

【0064】特に、置換基 R^{2*} O基が上記他の二種の置換基の各々にとってオルト位にあることが好ましい。

【0065】即ち、一般式

【化17】

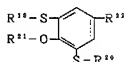


〔式中、 R^{1*} 、 R^{2*} 、 R^{2*} 及び R^{2*} は前記と同意義〕で表わされる化合物が好ましい。

【0066】特に好ましくは置換基 R^{1*} O基を1位として、 R^{1*} S基が2位、 R^{2*} S基が4位、 R^{2*} S基が6位にあることが好ましい。

【0067】即ち、一般式

【化18】



〔式中、 R^{1*} 、 R^{2*} 、 R^{2*} 及び R^{2*} は前記と同意義〕で表わされる化合物が特に好ましい。

【0068】かかる化合物としては、次の如きものが例示される。

8-[3,5-ビス(メチルチオ)-4-ヒドロキシフェニル]オクタノール

【0069】2,6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルフェノール2,6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルアノール

2,6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルフェニル-N-イソプロピルカルバモート

2,6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルフェニル-N-メチルカルバモート

13

2, 6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルフェニル
アセテート

2, 6-ビス(メチルチオ)-4-オクチルフェニル
ホスフェート

【0070】4-【5-(4-メトキシメチルシフェニル)ベンチル】シクロヘキサノール

【0071】シス-4-(5-(3, 5-ビス(メチルチオ)-4-ヒドロキシフェニル)ベンチル)シクロヘキサノール

【0072】トランス-4-(5-(3, 5-ビス(メチルチオ)-4-ヒドロキシフェニル)ベンチル)シクロヘキサノール

【0073】2, 6-ビス(メチルチオ)-4-(8-メトキシオクチル)フェノール

2, 6-ビス(メチルチオ)-4-(8-(2-ヒドロキシエトキシ)オクチル)フェノール

【0074】3, 5-ビス(メチルチオ)-4-メトキシメチルペンゼンジヒドプロピレンアセテート

【0075】1-{3, 5-ビス(sec-ブチルチオ)-4-ヒドロキシフェニルメチル}-4-(1, 1-ジフェニルメチル)ピペラジン

【0076】また、不飽和脂肪酸モノグリセリドは不飽和脂肪酸とグリセリンとのモノエステルであって、不飽和脂肪酸は好ましくは炭素数14~28、より好ましくは16~18の脂肪酸であり、不飽和数(特に、二重結合)は1または2であるものが望ましい。具体的には、パルミトリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸が挙げられる。また、不飽和脂肪酸は、上記炭素数を有する不飽和脂肪酸を単独で、もしくは混合物として用いてもよい。

【0077】本発明においては、上記の脂肪酸モノグリセリドに脂肪酸部分の炭素数が10~18であるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(TO-10M;日光ケミカル社製)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等)を併用してもよい。

【0078】さらに上記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル以外の非イオン界面活性剤を併用してもよく、例えばポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が例示される。本発明で用いられる非イオン界面活性剤は、特に限定されるものではなく、医薬用の添加剤として許容されるものであればよい。そのHLB値(Hydrophilic-Lipophile Balance)は3以上、就中10~20が好ましい。

【0079】なお、水難溶性薬物の不飽和脂肪酸モノグリセリド及び非イオン界面活性剤に対する溶解度は10~500g/100g程度である。

14

【0080】また本発明において、多孔性無機物質は、不飽和脂肪酸モノグリセリド及び/又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを配合して得られる当該非ミセル型組成物を効率的に吸着し、薬理学的に許容されるものであれば、特に限定はなく、ケルアルミン酸マグネシウム、二酸化ケイ素(例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素)等が使用される。

【0081】上記非ミセル型経口投与用医薬組成物における各種成分の配合割合は、特に限定されるものではなく、水難溶性薬物の種類によって適宜調整される。

【0082】例えば、不飽和脂肪酸モノグリセリド又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが単独に使用される場合は、水難溶性薬物1重量部に対し、不飽和脂肪酸モノグリセリド又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが1~100重量部、好ましくは5~60重量部が適当である。

【0083】不飽和脂肪酸モノグリセリドとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを併用する場合は、水難溶性薬物1重量部に対して不飽和脂肪酸モノグリセリド1~100重量部(好ましくは10~50重量部)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル1~100重量部(好ましくは10~50重量部)から成るものが好ましい。

【0084】さらにポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル以外の非イオン界面活性剤を併用する場合は、水難溶性薬物1重量部に対して不飽和脂肪酸モノグリセリド1~100重量部(好ましくは10~50重量部)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル1~100重量部(好ましくは10~50重量部)、他の非イオン界面活性剤1~100重量部(好ましくは10~50重量部)から成るものが好ましい。

【0085】多孔性無機物質を吸着させてなる経口投与用医薬組成物においては、上記非ミセル型経口投与用医薬組成物10重量部に対して多孔性無機物質を1~100重量部、好ましくは2~10重量部が例示される。

【0086】本発明の非ミセル型医薬組成物は、通常水難溶性薬物を不飽和脂肪酸モノグリセリド及び/またはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに溶解することによって調製される。当該組成物中には、さらに安定化剤、防腐剤、増量剤等の添加物を配合してもよい。当該組成物は通常カプセル剤(錠中、軟カプセル剤)として製剤化される。

【0087】また多孔性無機物質を吸着させてなる医薬組成物は、通常粉末状として調製され、吸着は自明既知の方法で行われる。また必要に応じてモニタール等の製剤用賦形剤を加えて粉末製剤とするが、さらに常法によりカプセル剤充填あるいは錠製する。

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

実施例1

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g を不飽和脂肪酸モノグリセリド (花王社製「エキセルO-95R」) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。

【0089】実施例2

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g をポリオキシエチレンソルビタンモノオレート (日光ケミカル社製「TO-10M」) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。

【0090】実施例3

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g を不飽和脂肪酸モノグリセリド (花王社製「エキセルO-95R」) とポリオキシエチレンソルビタンモノオレート (日光ケミカル社製「TO-10M」) の混合物 (1:1) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。

【0091】実施例4

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g を不飽和脂肪酸モノグリセリド (花王社製「エキセルO-95R」) とポリエチレングリコール (PEG 400) の混合物 (1:1) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。

【0092】比較例1

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g をポリエチレングリコール (PEG 400) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。

【0093】比較例2

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 10 g を乳糖で粉砕し、乳糖 190 g と混合し、カプセル充填用粉末 200 g を調製した。

【0094】実施例5

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) 50

エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g を不飽和脂肪酸モノグリセリド (花王社製「エキセルO-95R」) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。かくして得られた溶液 600 g とメタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学産業社製「ノイシリンU_{S2}」) 370 g を攪拌造粒機にて混合した。さらにクロスカルメロースナトリウムA型 30 g を混合攪拌し、精製水 250 ml を添加して造粒した。その後、通風乾燥機にて40℃、17時間乾燥し、42~200 meshにて篩過し、カプセル充填用細粒 550 g を調製した。

【0095】実施例6

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g をポリオキシエチレンソルビタンモノオレート (日光ケミカル社製「TO-10M」) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。かくして得られた溶液 600 g とメタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学産業社製「ノイシリンU_{S2}」) 370 g を攪拌造粒機にて混合した。さらにクロスカルメロースナトリウムA型 30 g を混合攪拌し、精製水 250 ml を添加して造粒した。その後、通風乾燥機にて40℃、17時間乾燥し、42~200 meshにて篩過し、カプセル充填用細粒 550 g を調製した。

【0096】実施例7

2- [p- (4-ベンズヒドロリルピラジノフェニル) エチル メチル 2, 6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1, 4-ジヒドロリルピラジノ-3, 5-ジカルボキシレート] 塩酸塩 20.1 g を不飽和脂肪酸モノグリセリド (花王社製「エキセルO-95R」) とポリオキシエチレンソルビタンモノオレート (日光ケミカル社製「TO-10M」) の混合物 (1:1) 650 g に加え、40℃にて溶解、攪拌し、非ミセル型溶液を得た。かくして得られた溶液 600 g とメタケイ酸アルミン酸マグネシウム (富士化学産業社製「ノイシリンU_{S2}」) 370 g を攪拌造粒機にて混合した。さらにクロスカルメロースナトリウムA型 30 g を混合攪拌し、精製水 250 ml を添加して造粒した。その後、通風乾燥機にて40℃、17時間乾燥し、42~200 meshにて篩過し、カプセル充填用細粒 550 g を調製した。

【0097】試験例1: 経口投与による吸収性

実施例1~7及び比較例1~2で得られた医薬組成物の吸収性及び安定性を表1に示した。吸収性評価は、投与前20時間絶食した体重約10kgのビーグル犬に本発明医薬組成物 3mg/0.1ml/kg投与し、投与後24時間後まで経時的に摘出皮膚静脈より採血した。得られた血液は、プラズマを遠心分離し、アセチニトリルで除蛋白

後、逆相系カラム (ODS (C₁₈))、4 μm、3.9 φ × 150 mm、日本Waters社製) を用いた高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) より定量し、血中濃度よりBA% * 【0098】
*を得た。 【表1】

| | 使用添加剤 | 吸収性 (BA%) |
|-------|------------------------------|-----------|
| 実施例 1 | エキセル 0-95R | 26.0 |
| 2 | TO-10M | 24.3 |
| 3 | エキセル 0-95R+TO-10M (1:1) | 25.6 |
| 4 | PEG 400 +エキセル 0-95R (1:1) | 21.7 |
| 5 | エキセル 0-95R/ノイシリン | 23.0 |
| 7 | エキセル 0-95R+TO-10M(1:1)/ノイシリン | 29.4 |
| 比較例 1 | PEG 400 | 1.2 |
| 2 | 添加剤なし | 0.3 |

【0099】試験例2: 本医薬組成物の安定性 ※物質含量と外観を表2に示した。
実施例5〜7で調製した医薬組成物につき、安定性を調べるため60℃での保存試験を行った。4週間後の顔縁※ 【0100】
【表2】

| 使用添加剤 | 安定性 (60℃, 4週間) | |
|--------------------------------------|----------------|------|
| | 顔縁物質含量 (%) *1 | 外観 |
| エキセル 0-95R/ノイシリン (実施例5) | 2.9 | 着色 |
| TO-10M/ノイシリン (実施例6) | 1.2 | 変化なし |
| エキセル 0-95R+TO-10M (1:1)/ノイシリン (実施例7) | 1.6 | 変化なし |

*1 ジヒドロビリジン分解物質

【0101】
【発明の効果】本発明の経口用医薬組成物は、試験例1に示すように、ジヒドロビリジンの吸収性が顕著に改善されており、また試験例2に示したとおり、粉末状での安定性も良好である。

【0102】本発明の経口用医薬組成物を用いることにより、ジヒドロビリジンの投与量の軽減が可能となり、服用時の患者の苦痛の軽減、副作用の軽減がはかられる。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|--------|-----------|-----|--------|
| A 61 K | 31/12 | 8413-4C | | |
| | 31/165 | 8413-4C | | |
| | 31/195 | 8413-4C | | |
| | 31/215 | 8413-4C | | |
| | 31/22 | 8413-4C | | |
| | 31/23 | 8413-4C | | |
| | 31/455 | 7252-4C | | |
| | 47/02 | B 7329-4C | | |
| | 47/14 | E 7329-4C | | |
| | | G 7329-4C | | |

47/34 J 7329-4C
E 7329-4C
G 7329-4C
J 7329-4C

(72)発明者 山内 敏一
大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 横山 和正
大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内